

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 38/27

## [12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01800267.6

[43] 公开日 2002 年 8 月 7 日

[11] 公开号 CN 1362883A

[22] 申请日 2001.2.6 [21] 申请号 01800267.6

[30] 优先权

[32] 2000.2.21 [33] KR [31] 8116/2000

[86] 国际申请 PCT/KR01/00170 2001.2.6

[87] 国际公布 WO01/62276 英 2001.8.30

[85] 进入国家阶段日期 2001.10.19

[71] 申请人 株式会社大熊制药

地址 韩国京畿道

[72] 发明人 杨贞华 李章沅 孙美英 金永准

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利商标事  
务所

代理人 程金山

权利要求书 1 页 说明书 12 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 包含表皮生长因子作为活性成分的稳定  
组合物

[57] 摘要

本发明涉及一种稳定组合物,它包含表皮生长因子(下文中称作“EGF”)活性成分和羧乙烯基聚合物基质。本发明人已确定包含 EGF 活性成分和酸性聚合物诸如羧乙烯基聚合物基质的 EGF 制剂具有与使用诸如纤维素基聚合物基质或中性聚合物基质的在先技术相比显著的稳定性。因此,本发明的组合物可用于眼用制剂、皮肤用的局部制剂和美容制剂等等。

ISSN 1008-4274

知识产权出版社出版

## 权 利 要 求 书

---

- 1、一种稳定组合物，它包含生物活性表皮生长因子（下文中称作“EGF”）作为活性成分和羧乙烯基聚合物作为基质。
- 2、按照权利要求 1 的稳定组合物，其中生物活性 EGF 从天然来源分离或者使用重组 DNA 技术生产。
- 3、按照权利要求 1 的稳定组合物，其中 EGF 的含量以制剂的总重计在 0.001 至 1,000 $\mu$ g/g 范围内。
- 4、按照权利要求 1 的稳定组合物，其中 EGF 的含量以制剂的总重计在 0.1 至 100 $\mu$ g/g 范围内。
- 5、按照权利要求 1 的稳定组合物，其中该组合物在水溶液中的 pH 在 4 至 8 范围内。
- 6、按照权利要求 1 的稳定组合物，其中羧乙烯基聚合物选自卡波姆 934、卡波姆 934P、卡波姆 940、卡波姆 941 或卡波姆 947P。
- 7、按照权利要求 1 的稳定组合物，其中羧乙烯基聚合物的含量以该组合物的总重计在 0.001 至 50(w/w)% 范围内。
- 8、按照权利要求 1 的稳定组合物，其中羧乙烯基聚合物的含量以该组合物的总重计在 0.005 至 25(w/w)% 范围内。
- 9、按照权利要求 1 的稳定组合物，其中羧乙烯基聚合物的含量以该组合物的总重计在 0.01 至 10(w/w)% 范围内。
- 10、按照权利要求 1 的稳定组合物，它是眼用制剂。
- 11、按照权利要求 1 的稳定组合物，它是局部制剂。
- 12、按照权利要求 11 的稳定组合物，它是霜制剂。
- 13、按照权利要求 11 的稳定组合物，它是软膏剂。
- 14、按照权利要求 11 的稳定组合物，它是凝胶制剂。
- 15、按照权利要求 11 的稳定组合物，它是贴敷片制剂。
- 16、按照权利要求 11 的稳定组合物，其中该组合物摊开在棉质平坦表面或纱布上。

# 说明书

## 包含表皮生长因子作为活性成分的稳定组合物

### 技术领域

本发明涉及包含表皮生长因子（下文中称作“EGF”）作为活性成分的稳定组合物。更具体地说，本发明涉及包含具有生物活性的 EGF 和能显著增加水溶液中 EGF 的稳定性的羧乙烯基聚合物基质的稳定组合物。

EGF(即尿抑胃素)是由 53 个氨基酸残基组成并包括 3 个二硫键的、分子量为 6045 的多肽。EGF 被认为是皮肤和角膜的伤口愈合剂以及胃溃疡愈合剂，因为它表现出良好的刺激各种细胞包括表皮细胞和间充质细胞的有丝分裂及其生长和控制胃酸分泌的活性。（美国专利第 140998 号；Carpenter, *实验细胞研究*, 164:1-10, 1986）。

尽管 EGF 显示出良好的在体外刺激表皮细胞分化的活性，但开发用于治疗皮肤和角膜伤口的含有 EGF 的局部制剂是非常困难的，原因是当 EGF 临床应用于伤口时只有很小的治疗伤口的作用。

EGF 是生物学上不稳定的和物理化学上非同质的，所以它的愈合作用不充分且它的分解产物可能诱导变态反应。因此 EGF 在应用于活体时不能显示出充分的治疗伤口的作用。EGF 在室温下非常不稳定，特别是在水分的存在下。尽管伤口上 DNA 的合成需要约 8 至 12 小时的延滞时间，但 EGF 具有非常短的、约为 1 小时的半衰期，因而无法获得所需作用。另外，EGF 在室温下、甚至在冷藏状态下长时间储存时会产生物理化学变性。当 EGF 施用到皮肤上时，因伤口中存在蛋白水解酶而引起的 EGF 的变性、分解、凝缩和沉淀导致 EGF 丧失生物活性（Manning 等，*药学研究*, 6: 903-917, 1989）。

为了克服 EGF 的生物不稳定性和提供其期望的伤口愈合作用，报道了在对于伤口愈合来说最重要的治疗的最初几天时间里将 EGF 连续施用到伤口上，以不断地保持 EGF 的有效浓度（Frankline 等，*实验与临*

床医学杂志, 108: 103-108, 1986)。在这点上, 已研究了一些 EGF 持续释放制剂, 它们可以连续地提供 EGF 到伤口上。

结果, 美国专利第 4, 944, 948 号公开了使用中性磷脂、负电荷磷脂和胆固醇连续地将 EGF 提供到伤口的 EGF/脂质体凝胶制剂; EP 出版物第 312208 号公开了包含药学上可接受的各种水溶性或水膨胀性聚合物基质的、能连续释放 EGF 的含水制剂。但是, 尽管上述在先技术公开了能连续 12 小时或更久释放 EGF 的制剂, 但它们不适合在工业领域中生产, 因为这些制剂长期储存时不稳定。因此, 一直以来都需要能长时间地保持 EGF 的生物活性及其物理化学稳定性诸如纯度和同质性, 以提供 EGF 作为药物的足够的伤口愈合作用。

作为保持 EGF 的物理化学稳定性和抑制 EGF 活性下降的方法, EP 公开第 205051 号提供了皮肤和眼用膏霜形式的药物组合物, 它包含 0.0001-0.005% (w/w) 的 EGF, 1-10% (w/w) 的表面活性剂, 5-45% (w/w) 的脂肪物质和 0.3-0.8% (w/w) 的防腐剂。EP 出版物第 267015 号和美国专利第 4717717 号提供了通过向 EGF 中加入水溶性纤维素衍生物使其稳定的含有 EGF 的组合物。EP 出版物第 398615 号和美国专利第 5130298 号提供了通过将 EGF 与药学上可接受的金属阳离子诸如锌混合来稳定 EGF 的方法, 锌能够防止 EGF 在水溶液中降解, 因为 EGF 与锌发生离子键合。

然而, 尽管加入了上述稳定剂, 但 EGF 的稳定性在 4℃ 下只能维持约 2 个月。因此, 当在临床上将 EGF 的皮肤用局部制剂应用于伤口时, 它们不适合在工业领域中采用, 因为它们具有很小的伤口愈合作用且制剂的稳定性降低。

因此, 非常希望开发出用于治疗不能治愈的病状等诸如在没有特定治疗剂的情形下的皮肤溃疡或角膜损伤等的 EGF 的成品制剂, 它们能充分地显示出伤口愈合作用, 具有能对抗生物活性损失的保护的 EGF, 并且当其应用时能从载体中快速地释放出 EGF 到伤口上。

因此, 本发明人已进行了很多研究来研制具有足够的伤口愈合作用和良好稳定性的 EGF 的局部制剂。结果, 我们发现包含 EGF 作为活性

成分和酸性聚合物诸如羧乙烯基聚合物作为基质的局部制剂可以显示出所需的良好的伤口愈合作用和与使用诸如纤维素基聚合物基质或中性聚合物基质的在先技术相比的显著的稳定性。

### 发明的公开

因此本发明的目的是提供含有 EGF 的生物学和物理化学稳定的组合物，它包含 EGF 作为活性成分和羧乙烯基 (carboxyvinyl) 聚合物作为基质 (base)。

本发明的组合物包含 EGF 活性成分和羧乙烯基聚合物基质。EGF 活性成分可以是天然来源分离的或者使用重组 DNA 技术生产。EGF 在组合物中的含量以制剂的总重计在 0.001 至 1,000 $\mu\text{g/g}$  范围内，优选在 0.1 至 100 $\mu\text{g/g}$  范围内，以使 EGF 是药理学上有效的。本发明组合物的 pH 优选在 4 至 8 的范围内，更优选在 5 至 7 的范围内，以保持 EGF 溶解但没有变性。

在本发明中用作基质的羧乙烯基聚合物是分子量为  $1 \times 10^6$  至  $4 \times 10^6$  的均聚物。羧乙烯基聚合物是丙烯酸和芳基蔗糖的交联产物，它是分散于 1% 水溶液中时 pH 显示为 2.5 至 3.0 的酸性聚合物。甚至在小于 1% 的低浓度下，它也有宽范围的粘度，所以它可广泛地用作口服、洗液、膏霜和凝胶制剂的悬浮体的基质。另外，不管聚合物的种类如何，羧乙烯基聚合物含有 56.0 至 68.0% 比例的羧酸残基 (carboxylic residue)，包括卡波姆 (Carbomer) 934、卡波姆 934P、卡波姆 940、卡波姆 941 或卡波姆 947P。羧乙烯基聚合物的含量以组合物的总重计在 0.001 至 50wt% 范围内，优选为 0.005 至 25wt%，更优选为 0.01 至 10wt%。

本发明的组合物可以进一步含有药学上可接受的添加剂，例如稳定剂、赋形剂、各向同性剂、增湿剂、pH 控制剂等等。

本发明人已进行了稳定性试验，对按照本发明的含有羧乙烯基聚合物的 EGF 制剂与含有另一种聚合物基质的 EGF 制剂在 4 $^{\circ}\text{C}$  和 25 $^{\circ}\text{C}$  下 6 个月的稳定性进行了比较。在这种情况下，将溶于 10mM 磷酸盐缓冲剂的 EGF 用作对照，用 ELISA 法分析 EGF 的含量。结果，按照本发明的



含有羧乙烯基聚合物基质的 EGF 制剂与含有另一种基质的 EGF 制剂以及溶于磷酸盐缓冲剂的 EGF 相比在各种浓度下都显示出显著的稳定化。从这个结果可以确定：在按照本发明的 EGF 制剂中的 EGF 通过加入羧乙烯基聚合物（不管其含量如何）得以稳定，于是该聚合物可以根据使用目的用作可任选地控制其粘度的基质和作为稳定剂加入。

按照本发明的含有 EGF 的组合物可以用于眼用制剂、皮肤用的局部制剂诸如霜剂、油膏、凝胶、贴敷片（patch）等，并且该组合物可以通过涂敷或摊开在棉质平坦表面的纱布上使用，且该组合物可以冷冻干燥形式储存，然后在需要使用时溶于合适的溶剂。此外，皮肤用局部制剂可以用于美容制剂。

本发明通过下列实施例作更具体的说明。但是，应当理解本发明不得以任何方式限于这些实施例。

#### 实施例 1

##### 含有卡波姆(0.1%)的滴眼剂

EGF	0.5mg
卡波姆 934P	0.1g
甘露糖醇	5g
对羟基苯甲酸甲酯	0.04g
对羟基苯甲酸丙酯	0.01g
氢氧化钠	适量
注射用蒸馏水	适量
总量	100g

使用所给用量的上述组分按照常规方法制成制剂。具体地说，将甘露糖醇、对羟基苯甲酸甲酯和对羟基苯甲酸丙酯溶于适量的注射用蒸馏水中，向该溶液中加入卡波姆 934P（BFGoodrich，美国）并搅拌使其分散。然后，用氢氧化钠控制该溶液的 pH 后将其灭菌，并与 EGF（Daewoong Pharm.，韩国）在注射用蒸馏水中的经过过滤和灭菌的溶液混合得到 100g 制剂。

#### 实施例 2

### 含有 EGF 的 10mM 磷酸盐缓冲剂

EGF	0.5mg
磷酸氢钠	0.14g
氯化钠	0.88g
20%磷酸	适量
总量	100g

使用所给用量的上述组分按照常规方法制成制剂。具体地说，将磷酸氢钠和氯化钠溶于适量的注射用蒸馏水，用 20%磷酸控制该溶液的 pH 后将其灭菌，并与 EGF 在注射用蒸馏水中的经过过滤和灭菌的溶液混合得到 100g 制剂。

### 实施例 3

#### 含有羧甲基纤维素钠 (0.5%) 的滴眼剂

EGF	0.5mg
羧甲基纤维素钠 (Sod. CMC)	0.5g
山梨糖醇	5.47g
对羟基苯甲酸甲酯	0.05g
氢氧化钠	适量
注射用蒸馏水	适量
总量	100g

使用所给用量的上述组分按照常规方法制成制剂。具体地说，将山梨糖醇和对羟基苯甲酸甲酯溶于适量的注射用蒸馏水中，向该溶液中加入羧甲基纤维素钠并搅拌使其分散。然后，用氢氧化钠控制该溶液的 pH 后将其灭菌，并与 EGF 在注射用蒸馏水中的经过过滤和灭菌的溶液混合得到 100g 制剂。

### 实施例 4

#### 含有卡波姆 (1%) 的局部凝胶制剂

EGF	5mg
卡波姆 934P	1g
对羟基苯甲酸甲酯	0.2g
丙二醇	20g
氢氧化钠	适量
注射用蒸馏水	适量
总量	100g

使用所给用量的上述组分按照常规方法制成制剂。具体地说，将对羟基苯甲酸甲酯溶于适量的注射用蒸馏水中，向该溶液中加入卡波姆 934P 并搅拌使其分散。然后，用氢氧化钠控制该溶液的 pH，将该溶液与丙二醇掺合并通过加热灭菌。之后向其中加入 EGF 在注射用蒸馏水中的经过过滤和灭菌的溶液而得到 100g 制剂。

#### 实施例 5

含有泊洛沙姆 (Poloxamer) (15%) 的局部制剂

EGF	5mg
泊洛沙姆 407	15g
对羟基苯甲酸甲酯	0.2g
磷酸氢钠	272.18mg
氯化钠	666.22mg
磷酸	适量
丙二醇	20g
注射用蒸馏水	适量
总量	100g

使用所给用量的上述组分按照常规方法制成制剂。具体地说，使用所给用量的磷酸氢钠、氯化钠和磷酸制备磷酸盐缓冲剂。将对羟基苯甲酸甲酯防腐剂溶于磷酸盐缓冲剂中。向该溶液中加入泊洛沙姆 407 (BASF, 德国) 并搅拌使其分散。然后将该溶液与丙二醇掺合，并向其中加入 EGF 活性成分，得到 100g 制剂。

#### 实施例 6

含有卡波姆 (0.1%) 的霜制剂



EGF	0.05mg
甘油	4.5g
对羟基苯甲酸甲酯	0.15g
对羟基苯甲酸丙酯	0.05g
卡波姆 940	0.1g
硬脂醇	1.75g
鲸蜡醇	4.00g
司盘#60	0.50g
硬脂酸#40 聚羟基酯	2.00g
三乙醇胺	适量
注射用蒸馏水	适量
总量	100g

使用所给用量的上述组分按照常规方法制成制剂。具体地说，将甘油和对羟基苯甲酸甲酯溶于适量的注射用蒸馏水中，向该溶液中加入卡波姆 940（BF Goodrich，美国）并搅拌使其分散。然后向该溶液中加入对羟基苯甲酸丙酯和其他组分并通过熔化使其乳化。之后，用三乙醇胺控制该溶液的 pH 后将其灭菌，并与 EGF（Daewoong Pharm.，韩国）在注射用蒸馏水中的经过过滤和灭菌的溶液混合得到 100g 制剂。

#### 实施例 7

##### 含有卡波姆(0.1%)的软膏剂

EGF	0.5mg
对羟基苯甲酸甲酯	0.10g
对羟基苯甲酸丙酯	0.05g
卡波姆 940	0.1g
蜂蜡	5g
矿物油	45g
硼砂	0.2g
微晶蜡	7.00g
石蜡	10g
注射用蒸馏水	适量
总量	100g

使用所给用量的上述组分按照常规方法制成制剂。具体地说，将对羟基苯甲酸甲酯、对羟基苯甲酸丙酯和卡波姆 940 (BF Goodrich, 美国) 溶解并分散于适量的注射用蒸馏水中。向该溶液中加入剩余的蜡并在抬高的温度下乳化。然后，该溶液通过乳化灭菌，并与 EGF (Daewoong Pharm., 韩国) 在注射用蒸馏水中的经过过滤和灭菌的溶液混合得到 100g 制剂。

#### 实施例 8

##### 含有卡波姆(1%)的贴敷片制剂

EGF	1.0mg
聚乙烯醇	20g
聚乙烯吡咯烷酮	15g
卡波姆 940	1g
聚乙二醇 4000	5g
甘油	3g
注射用蒸馏水	适量
总量	100g

使用所给用量的上述组分按照常规方法制成制剂。具体地说，将卡波姆 940 (BF Goodrich, 美国)、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、PEG400、甘油溶解并分散于适量的注射用蒸馏水中。该溶液在抬高的温度下灭菌，并与 EGF (Daewoong Pharm., 韩国) 在注射用蒸馏水中的经过过滤和灭菌的溶液混合得到 100g 制剂。然后，将该溶液倒入模子里形成贴敷片 (patch)。

#### 实验 1

##### 滴眼剂的稳定性测试

测试在实施例 1 中制备的含有卡波姆的滴眼剂的稳定性，并与已知会稳定 EGF 的在实施例 2 中制备的含有羧甲基纤维素的制剂进行比较。进行该试验来估计每种制剂在 4℃ 和 25℃ 下储存时随着时间的消逝 (2、4、8 和 18 周) 后 EGF 的含量。将溶于 10mM 磷酸盐缓冲剂的实施例 2 的样品用作标准样品，并通过 Quantikine EGF ELISA 试剂盒 (R&D,

美国) 的 ELISA 法来估计 EGF 的含量。

表 1 显示了含有 EGF 的滴眼剂与标准样品相比的在 4℃ 下的稳定性的结果, 表 2 显示了含有 EGF 的滴眼剂与标准样品相比的在 25℃ 下的稳定性的结果。

从下表 1 中可以看出, 磷酸盐缓冲剂中的 EGF 的含量在 4℃ 下 8 周内下降了约 10%, 而在卡波姆和羧甲基纤维素中的 EGF 的含量直到 8 周都没有变化。但是, 在 4℃ 条件下储存 18 周时, 磷酸盐缓冲剂和卡波姆制剂中的 EGF 的含量都没有变化, 而在羧甲基纤维素中的 EGF 的含量在 18 周里下降到 87.3%。

表 1

样品	起始浓度 (%)	4℃ 下的浓度 (%)			
		2 周	4 周	8 周	18 周
实施例 1 0.1%卡波姆	100±2.5	99.2±3.2	102.0±4.3	103.7±1.2	101.6±3.5
实施例 2 10mM 磷酸盐缓冲剂	100±1.9	98.4±5.4	96.8±14.0	91.6±10.3	92.5±5.9
实施例 3 0.5%羧甲基纤维素钠	100±2.1	104.9±3.4	99.7±6.0	102.7±2.3	87.3±3.1

从下表 2 中可以看出, 当相同的制剂在 25℃ 下储存时, 在磷酸盐缓冲剂样品中的 EGF 的含量在 2 周内下降了约 20%, 而在羧甲基纤维素的情况下经过 4 周后 EGF 的含量不断下降。但是, 在实施例 1 制剂中的 EGF 的含量直到 8 周也几乎没有变化。并且, 当实施例 1 制剂在室温下储存 18 周时, EGF 的含量仅下降了约 13%。因此可以确定: 含有卡波姆的制剂甚至在室温下储存时 EGF 的稳定性也显著提高了。

表 2

样品	起始浓度 (%)	25℃ 下的浓度 (%)			
		2 周	4 周	8 周	18 周
实施例 1 0.1%卡波姆	100±2.5	98.2±2.5	101.8±2.4	101.8±2.4	87.6±5.2
实施例 2 10mM 磷酸盐缓冲剂	100±1.9	81.6±3.6	88.4±6.9	81.3±1.7	72.5±3.3
实施例 3 0.5%羧甲基纤维素钠	100±2.1	93.5±6.5	88.4±0.2	78.5±2.7	48.7±9.3

## 实验 2

### 局部凝胶制剂的稳定性测试

测试在实施例 4 中制备的局部凝胶制剂的稳定性, 并与含有广泛用作局部制剂基质的中性聚合物、且已知能使水溶液中介电常数降低而导致蛋白质稳定的泊洛沙姆的局部制剂进行比较。进行该试验来估计每种制剂在 4℃ 和 25℃ 下储存 18 周过程中 EGF 的含量。将溶于 10mM 磷酸盐缓冲剂的样品用作标准样品, 并通过 Quantikine EGF ELISA 试剂盒 (R&D, 美国) 的 ELISA 法来估计 EGF 的含量。

表 3 和表 4 分别显示了每种局部凝胶制剂在 4℃ 和 25℃ 下的稳定性。从下表 3 中可以看出, 含有卡波姆或泊洛沙姆的制剂的 EGF 含量在冷藏条件下直到 8 周仍没有变化。然而, 储存 18 周时, 含有泊洛沙姆的制剂的 EGF 含量下降了约 10%。从下表 4 中可以看出, 含有 1%卡波姆的制剂的 EGF 含量直到 18 周也几乎没有变化, 而含有泊洛沙姆的制剂或磷酸盐缓冲剂制剂的 EGF 含量在 8 周内下降了约 20%, 然后直到 18 周仍不断下降。就含有泊洛沙姆的制剂而言, 下降的程度更大。正如从滴眼剂可看出的那样, 当聚合物用作基质时, EGF 的含量随时间进一步下降, 还不如磷酸盐缓冲剂, 这是因为在长期储存时聚合物可进一步促进 EGF 的降解。最后可以确定: 制剂中 EGF 的稳定性可以通过使用卡波姆作为基质必然得到改善。

表 3

样品	起始浓度 (%)	4℃ 下的浓度 (%)			
		2 周	4 周	8 周	18 周
实施例 2 10mM 磷酸盐缓冲剂	100±1.9	98.4±5.4	96.8±14.0	91.6±10.3	92.5±5.9
实施例 4 1%卡波姆	100±1.8	104.5±14.2	102.3±2.6	101.2±0.8	100.3±2.3
实施例 4 15%泊洛沙姆	100±2.8	103.5±9.3	95.7±0.8	94.2±4.2	90.5±4.5

表 4

样品	起始浓度 (%)	25℃下的浓度(%)			
		2 周	4 周	8 周	18 周
实施例 2 10mM 磷酸盐缓冲剂	100±1.9	81.6±3.6	88.4±6.9	81.3±1.7	72.5±3.3
实施例 4 1%卡波姆	100±1.8	107.3±2.0	92.5±0.5	101.8±2.4	99.5±4.5
实施例 5 15%泊洛沙姆	100±2.8	90.3±41.4	79.5±5.0	78.5±2.7	66.4±2.6

## 实验 3

## 霜剂、软膏剂和贴敷片制剂的稳定性测试

为了评估在实施例 6、7 和 8 中制备的含有卡波姆的制剂的稳定性,进行该试验来估计每种制剂在 4℃ 和 25℃ 下储存时随着时间的消逝(2、4、8 和 18 周)后 EGF 的含量。将溶于 10mM 磷酸盐缓冲剂的实施例 2 的样品用作标准样品,并通过 Quantikine EGF ELISA 试剂盒(R&D, 美国)的 ELISA 法来估计 EGF 的含量。

表 5 和表 6 分别显示了每种霜剂、软膏剂和贴敷片制剂在 4℃ 和 25℃ 下的稳定性。从下表 5 中可以看出,在冷藏条件下 EGF 含量没有变化。从下表 6 中可以看出,在室温下 EGF 含量几乎没有变化。因此可以确定:不管制剂的类型如何,制剂中 EGF 的稳定性可以通过使用卡波姆基质得到改善。

表 5

样品	起始浓度 (%)	4℃下的浓度(%)			
		2 周	4 周	8 周	18 周
实施例 6 0.1%卡波姆霜剂	100±2.9	99.6±5.2	102.5±7.2	101.4±1.9	97.9±6.4
实施例 7 0.1%卡波姆软膏剂	100±2.3	97.0±9.5	100.1±5.7	98.9±2.1	98.5±3.3
实施例 8 1%卡波姆贴敷片	100±3.5	98.5±6.5	97.4±8.6	98.4±2.7	97.5±5.8



表 6

样品	起始浓度 (%)	25℃下的浓度(%)			
		2 周	4 周	8 周	18 周
实施例 6 0.1%卡波姆霜剂	100±2.9	100.1±6.2	100.5±3.3	96.7±2.5	95.2±4.5
实施例 7 0.1%卡波姆软膏剂	100±2.3	99.5±6.3	102.1±5.1	94.8±1.8	96.2±8.9
实施例 8 1%卡波姆贴敷片	100±3.5	100.2±12.3	96.5±9.4	97.2±8.8	95.7±8.4

如上述实验中得到的结果所示, 本发明提供了稳定的 EGF 组合物, 它包含羧乙烯基聚合物作为基质和在生物学和物理化学上确保其稳定性的生物活性 EGF。